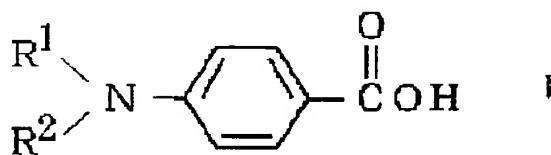


# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 05078298  
PUBLICATION DATE : 30-03-93  
APPLICATION DATE : 10-09-91  
APPLICATION NUMBER : 03257180

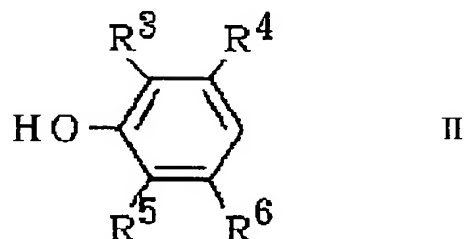


APPLICANT : ASAHI CHEM IND CO LTD;

INVENTOR : HAYASHI YOSHIHARU;

INT.CL. : C07C233/54 C07C233/87 C07C271/12  
C07C271/16 C07C271/28 C07C275/42  
C07C311/08 C07D207/404  
C07D333/36 C12N 9/99

TITLE : BENZOIC ACID PHENYLESTER  
DERIVATIVE AND ELASTASE  
INHIBITOR CONTAINING THE SAME  
DERIVATIVE



ABSTRACT : PURPOSE: To obtain the new title derivative having an amino group replaced at the 4-position, having excellent leucocyte elastase-inhibiting effect and useful for treatment of pulmonary emphysema, arthritis, Crohn's disease, acute pancreatitis, etc.

CONSTITUTION: A substituted aminobenzoic acid of formula I [ $R^1$  is  $CO(R^7)$  ( $R^7$  is 2-7C alkyl, 2-5C alkenyl, etc.),  $CO(CR^8R^9)_nCOOH$  ( $R^8$  and  $R^9$  are H, 1-4C alkyl or phenyl; (n) is 1-3), mesyl, benzenesulfonyl, etc.] e.g. 4-isobutanoylamino-benzoic acid is reacted with a substituted phenol of formula II ( $R^3$  to  $R^6$  are H, OH, halogen, nitrile, nitro, carboxyl, etc.), e.g. 3,5-dichlorophenol, in the presence of a dehydrating agent such as 1,3-dicyclohexylcarbodiimide to provide the objective benzoic acid phenylester derivative of formula III, e.g. 3,5-dichlorophenyl 4-(isobutanoylamino)benzoate.

COPYRIGHT: (C)1993,JPO&Japio

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-78298

(43) 公開日 平成5年(1993)3月30日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 233/54		7106-4H		
233/87		7106-4H		
271/12		6917-4H		
271/16		6917-4H		
271/28		6917-4H		

審査請求 未請求 請求項の数2(全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-257180	(71) 出願人	000000033 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22) 出願日	平成3年(1991)9月10日	(72) 発明者	山田 裕彦 静岡県富士市鮫島2番地の1 旭化成工業株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平2-237215	(72) 発明者	小路 弘行 静岡県富士市鮫島2番地の1 旭化成工業株式会社内
(32) 優先日	平2(1990)9月10日	(72) 発明者	林 善晴 宮崎県延岡市旭町6丁目4100番地 旭化成工業株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 清水 猛 (外1名)

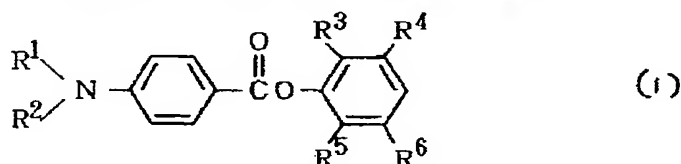
(54) 【発明の名称】 安息香酸フェニルエステル誘導体およびそれを含有するエラスターゼ阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

\* よびそれを有効成分とする各種の医薬品として有用なエラスターゼ阻害剤を提供する。

【目的】 従来の白血球エラスターゼ阻害剤よりもさらに優れた白血球エラスターゼ阻害効果を有する物質、および

【構成】 一般式 I



で示される4位に置換されたアミノ基を有する安息香酸フェニルエステル誘導体、例えば3, 5-ジクロロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエートおよび

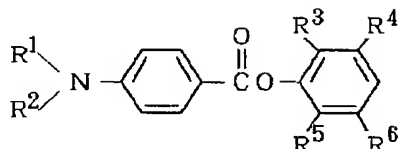
これを有効成分として含有する白血球エラスターゼ阻害剤。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記化1式

【化1】



〔式中、 $R^1$  は  $COR^7$ 、 $CO(CR^8 R^9)nCOO$  10  
H、メシル基、ベンゼンスルホニル基、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $COOCOR^{12}$  または  $COOR^{13}$ 、 $R^2$  は水素  
原子、もしくは  $R^1$  と  $R^2$  を結んでイミド環を形成する  
ような  $-CO(CR^8 R^9)nCO-$  基、 $R^3$ 、  
 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  は同一でも異なってもよく水素原  
子、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、ニトロ基、ホル  
ミル基、カルボキシ基、アミノカルボニル基、メチ  
ル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、トリフルオロメチル基、トリ  
フルオロメトキシ基、ベンジルオキシ基、 $C_{1-2}$  ジアル  
キルアミノカルボニルオキシ基、 $C_{1-2}$  アルコキシカル  
ボニル基、置換または無置換のベンジルオキシカルボ  
ニル基、直鎖または分枝を含む  $C_{1-6}$  アルキルカルボ  
ニルオキシ基、アルキル側鎖を有してもよい  $C_{2-6}$  シクロ  
アルキルカルボニルオキシ基、シンナモイルオキシ基、  
直鎖または分枝を含む  $C_{1-4}$  アルキルスルホニルオキシ  
基、置換または無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、  
ベンジルスルホニルオキシ基、 $\beta$ -スチレンスルホニル  
オキシ基、2-チオフェンスルホニルオキシ基、直鎖ま  
たは分枝を含む  $C_{2-4}$  アルキルカルボニル基、 $R^7$  は直  
鎖または分枝を含む  $C_{2-7}$  アルキル基、直鎖または分枝  
を含む  $C_{2-5}$  アルケニル基、ベンジル基、 $\alpha$ -メチルベン  
ジル基、 $C_{1-6}$  ハロゲンアルキル基、アルキル側鎖ま  
たはカルボキシ基を有してもよい  $C_{3-7}$  シクロアルキ  
ル基、チオール基を有する  $C_{1-5}$  アルキル基、メチルチ  
オ基を有する  $C_{1-5}$  アルキル基、(2-チエニル)メチ  
ル基、シアノ基を有する  $C_{1-5}$  アルキル基、 $\beta$ -スチ  
リル基、 $R^8$ 、 $R^9$  は同一でも異なってもよく水素原子、  
直鎖または分枝を含む  $C_{1-4}$  のアルキル基、フェニル  
基、 $R^{10}$  は直鎖または分枝を含む  $C_{1-8}$  アルキル基、 $R^{11}$   
10 は水素原子、直鎖または分枝の  $C_{1-4}$  アルキル基、 $R^{12}$   
12 は直鎖または分枝の  $C_{1-4}$  アルキル基、 $R^{13}$  は無置換  
または水酸基で置換された  $C_{1-4}$  アルキル基、ベンジル  
基を表し、 $n$  は1から3の整数を表す。〕で示される4  
位に置換されたアミノ基を有する安息香酸フェニルエ  
ステル誘導体。

【請求項2】 前記化1式で示される4位に置換された  
アミノ基を有する安息香酸フェニルエステル誘導体を有  
効成分として含有する白血球エラスターゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

2

【産業上の利用分野】本願発明は、新規な安息香酸フェ  
ニルエステル誘導体に関し、さらに詳しくは、蛋白分解  
酵素ヒト白血球エラスターゼに対する阻害活性を有す  
る、4位に置換されたアミノ基を持った安息香酸のフェ  
ニルエステル誘導体およびそれを有効成分として含有す  
るエラスターゼ阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】蛋白分解酵素であるヒト白血球エラス  
ターゼの活性は、肺気腫、関節炎、クローン病、急性膵炎  
などの病気と関連していることが知られている。本来、  
生体内の白血球エラスターゼは、抑制する阻害蛋白質が  
均衡して機能しているが、これらの病気においては、こ  
のバランスが崩れ酵素活性が過度に強くなり、組織の変  
質を引き起こしているものと考えられている。このよう  
な背景のもとに、最近白血球エラスターゼ阻害剤の研究  
開発がさかんに行なわれており、種々の白血球エラス  
ターゼ阻害物質が提案され、特許出願されている。代表  
的なものとして、特開昭63-165357、62-26  
5221および特開平1-308227に記載の化合物  
が知られているが、その効果はまだ十分なものではな  
い。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、従来の白血  
球エラスターゼ阻害剤よりもさらに優れた白血球エラス  
ターゼ阻害効果を有する物質、およびそれを有効成分と  
する各種の医薬品として有用なエラスターゼ阻害剤の開  
発を目的とする。

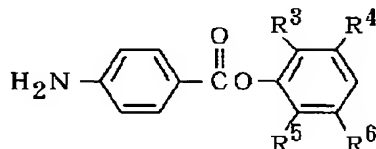
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記の課  
題を解決するため鋭意研究を重ねた結果、新規な安息香  
酸フェニルエステル誘導体が、蛋白分解酵素ヒト白血球  
エラスターゼに対し強力な阻害活性を有していることを見  
出し、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち、本発明は、前記化1式で示され  
る4位に置換されたアミノ基を有する安息香酸フェニル  
エステル誘導体、およびこれを有効成分として含有する  
白血球エラスターゼ阻害剤である。化1式で示される本  
発明化合物は、例えば、下記化2式

【0006】

【化2】



【0007】〔式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  は同一でも  
異なってもよく水素原子、水酸基、ハロゲン原  
子、ニトリル基、ニトロ基、ホルミル基、カルボキシ  
基、アミノカルボニル基、メチル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ

3

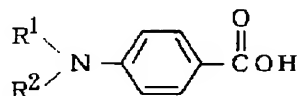
基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ベンジルオキシ基、C<sub>1-2</sub> ジアルキルアミノカルボニルオキシ基、C<sub>1-2</sub> アルコキシカルボニル基、置換または無置換のベンジルオキシカルボニル基、直鎖または分枝を含むC<sub>1-6</sub> アルキルカルボニルオキシ基、アルキル側鎖を有してもよいC<sub>3-6</sub> シクロアルキルカルボニルオキシ基、シンナモイルオキシ基、直鎖または分枝を含むC<sub>1-4</sub> アルキルスルホニルオキシ基、置換または無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、ベンジルスルホニルオキシ基、β-スチレンスルホニルオキシ基、2-チオフェンスルホニルオキシ基、直鎖または分枝を含むC<sub>2-4</sub> アルキルカルボニル基を表す。)で示される4-アミノ安息香酸フェニルエステル誘導体を、アミド化、イミド化、ウレア化もしくはウレタン化させることにより製造することができる。ここで、化2式で示される4-アミノ安息香酸フェニルエステル誘導体は、4-ニトロ安息香酸クロライドと置換フェノールを反応させてエステル体とした後、ニトロ基をパラジウム触媒で接触水素還元することにより容易に合成することができる。

【0008】アミド化およびイミド化では、具体的には、化2式で示される化合物とハロゲン化アシル、無水コハク酸、塩化メシル、塩化トシル、ベンゼンスルホニルクロライド、またはβ-スチレンスルホニルクロライドを、ピリジン、トリエチルアミン等の酸結合剤の存在下、水あるいは有機溶媒中で反応させることにより、化1式で示される本発明化合物を製造することができる。また、アミド化の別の方法として、化2式で示される化合物とカルボン酸を、無溶媒あるいは有機溶媒中、例えば、DCC (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド)、EDC [1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩]等の脱水剤の存在下に、直接縮合させることもできる。ウレア化およびウレタン化については、化2式で示される化合物にトリエチルアミン等の酸結合剤存在下、ホスゲン、ジフォスゲン、トリフォスゲンなどを有機溶媒中で反応させ、イソシアネート誘導体へ導き、アミンを反応させることでウレア誘導体を得ることができる。

【0009】フェノール残基に接触水素還元能耐えない置換基がある場合には、別法として下記化3式

【0010】

【化3】



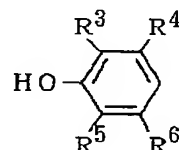
【0011】〔式中、R<sup>1</sup>はCOR<sup>7</sup>、CO(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>COOH、メシル基、ベンゼンスルホニル基、CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、COOCOR<sup>12</sup>またはCOOR<sup>13</sup>、R<sup>2</sup>は水素原子、もしくはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>を結んでイミド環を形

4

成するような-CO(CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>)<sub>n</sub>CO-基、R<sup>7</sup>は直鎖または分枝を含むC<sub>2-7</sub>アルキル基、直鎖または分枝を含むC<sub>2-6</sub>アルケニル基、ベンジル基、α-メチルベンジル基、C<sub>1-5</sub>ハロゲノアルキル基、アルキル側鎖またはカルボキシ基を有してもよいC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、チオール基を有するC<sub>1-3</sub>アルキル基、メチルチオ基を有するC<sub>1-3</sub>アルキル基、(2-チエニル)メチル基、シアノ基を有するC<sub>1-5</sub>アルキル基、β-スチリル基、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>は同一でも異なってもよく水素原子、直鎖または分枝を含むC<sub>1-4</sub>のアルキル基、フェニル基、R<sup>10</sup>は直鎖または分枝を含むC<sub>1-8</sub>アルキル基、R<sup>11</sup>は水素原子、直鎖または分枝のC<sub>1-4</sub>アルキル基、R<sup>12</sup>は直鎖または分枝のC<sub>1-4</sub>アルキル基、R<sup>13</sup>は無置換または水酸基で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基、フェニル基を表し、nは1から3の整数を表す。)で示される置換アミノ安息香酸と下記化4式

【0012】

【化4】



【0013】〔式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>は前記とおなじ意味を表す。〕で示される置換フェノールとを、例えば、DCC (1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド)、EDC [1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩]等の脱水剤の存在下に、無溶媒あるいは有機溶媒中で直接縮合させることにより得ることができる。

【0014】次に、本発明化合物について列記するが、これは、本発明の理解を容易にするためであり、本発明がこれによって限定されるものでないことは言うまでもない。

【0015】3, 5-ジクロロフェニル4-〔(1-メチルシクロプロピルカルボニル)-アミノ〕ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(1-メチルシクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(プロパノイルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(ブタノイルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(ペンタノイルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(ヘキサノイルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(ヘプタノイルアミノ)ベンゾエート

5

3, 5-ジクロロフェニル4-(オクタノイルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(ピバロイルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(フェニルアセチルアミノ)ベンゾエート

【0016】3, 5-ジクロロフェニル4-(トリクロロアセチルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(トリフルオロアセチルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(ペンタフルオロプロパノイルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(プロペノイルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(2-ブテノイルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(2-メチルプロペノイルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(3-メチル-2-ブテノイルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(シクロプロパンカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(シクロブタンカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(シクロペンタンカルボニルアミノ)ベンゾエート

【0017】3, 5-ジクロロフェニル4-(シクロヘキサカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(3-メチルブタノイルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(2-メチル-2-フェニルアセチルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(シナモイルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(サクシニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(サクシニミディル)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(メタンスルホニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(ベンゼンスルホニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(3-メチルウレイド)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(3-エチルウレイド)ベンゾエート

【0018】3, 5-ジクロロフェニル4-(3-プロピルウレイド)ベンゾエート

6

3, 5-ジクロロフェニル4-(3-ブチルウレイド)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(3-ペンチルウレイド)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(3-イソプロピルウレイド)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(3, 3-ジメチルウレイド)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(3-エチル-3-メチルウレイド)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(3-メチル-3-プロピルウレイド)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(3-ブチル-3-メチルウレイド)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(3-イソプロピル-3-メチルウレイド)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(3-エチル-3-ブチルウレイド)ベンゾエート

【0019】3, 5-ジクロロフェニル4-(3, 3-ジブチルウレイド)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(メトキシカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(エトキシカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(プロポキシカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(イソプロポキシカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(ペンジロキシカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(2-ヒドロキシエトキシカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(3-ヒドロキシプロポキシカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(4-ヒドロキシブトキシカルボニルアミノ)ベンゾエート

【0020】3, 5-ジクロロフェニル4-(アセトキシカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(プロパノイルオキシカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(ブタノイルオキシカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(イソブタノイルオキシカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(2-チエニルアセチルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(2-メチルチオプロパノイルアミノ)ベンゾエート

7

3, 5-ジクロロフェニル4-(2-メルカプトプロパノイルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(2, 2-ジメチルマロニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(2, 2-ジメチルサクシニルアミノ)ベンゾエート

【0021】3, 5-ジクロロフェニル4-(3, 3-ジメチルサクシニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(メソ-2, 3-ジメチルサクシニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(2-フェニルサクシニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(グルタリルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(2-ヒドロキシカルボニルシクロブタンカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(2-ヒドロキシカルボニルシクロペンタンカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(2-ヒドロキシカルボニルシクロヘキサニルカルボニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(3-クロロ-2, 2-ジメチルプロパノイルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(2-シアノアセチルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(3-シアノプロパノイルアミノ)ベンゾエート

【0022】3, 5-ジクロロフェニル4-(3-シアノ-2, 2-ジメチルプロパノイルアミノ)ベンゾエート

3-ホルミル-6-ニトロフェニル4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンゾエート

6-ニトロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

5-ヒドロキシ-6-ニトロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

3-ヒドロキシ-6-ニトロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

5-メトキシ-6-ニトロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

2-ニトロ-5-トリフルオロメトキシフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

2, 5-ジニトロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

3-フルオロ-6-ニトロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-6-ニトロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

【0023】3-メチル-6-ニトロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

2-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル4-

8

(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

3-ホルミル-6-ニトロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

3-ヒドロキシカルボニル-6-ニトロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

3-アミノカルボニル-6-ニトロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

3-メトキシカルボニル-6-ニトロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

10 3-エトキシカルボニル-6-ニトロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

3-(4-メトキシベンジルオキシ)-6-ニトロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

3-アセチル-6-ニトロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

3-プロパノイル-6-ニトロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

【0024】3-クロロ-5-(シクロプロパンカルボニルオキシ)フェニル4-(ピバロイルアミノ)ベンゾエート

20 3-クロロ-5-(ジメチルアミノカルボニルオキシ)フェニル4-(ピバロイルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-(ジエチルアミノカルボニルオキシ)フェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

3-フルオロ-6-ニトロフェニル4-(ピバロイルアミノ)ベンゾエート

3-ホルミル-6-ニトロフェニル4-(ピバロイルアミノ)ベンゾエート

2-シアノフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

2-シアノ-5-フルオロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

2-シアノ-5-ホルミルフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

2-シアノ-5-ヒドロキシフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

2-シアノ-5-ヒドロキシカルボニルフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

【0025】2-シアノ-5-メトキシカルボニルフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

2-シアノ-5-トリフルオロメトキシフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

3-アセトキシ-6-シアノフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

2-シアノ-5-イソブタノイルオキシフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

2-シアノ-5-(ジメチルアミノカルボニルオキシ)フェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

2-シアノ-5-メチルフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート

2-シアノ-5-トルフルオロメチルフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

2-シアノ-5-ニトロフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-アセチル-6-シアノフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-6-シアノフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

【0026】3-クロロ-5-シアノフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-6-(メトキシカルボニル)フェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

2, 3, 5-トリクロロフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

2, 6-ジクロロフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

2, 3-ジフルオロフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

2, 5-ジフルオロフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

2, 6-ジフルオロフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジフルオロフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-フルオロフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

【0027】3-フルオロフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-ブロモフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-ヒドロキシフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-アセトキシ-5-クロロフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-プロパノイルオキシフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-ブタノイルオキシ-5-クロロフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-イソブタノイルオキシフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-(シクロプロパンカルボニルオキシ)フェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-(1-メチルシクロプロパンカルボニルオキシ)フェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-(シクロブタンカルボニルオキシ)フェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

【0028】3-クロロ-5-(シクロペンタンカルボニルオキシ)フェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-(シクロヘキサンカルボニルオキシ)フェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-シナモイルオキシ-5-クロロフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-(ジメチルアミノカルボニルオキシ)フェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-(メタンシルボニルオキシ)フェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-(エタンシルボニルオキシ)フェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

10 3-クロロ-5-(フェニルメタンシルボニルオキシ)フェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-ベンゼンシルボニルオキシ-5-クロロフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-(β-スチレンシルボニルオキシ)フェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-(2-チオフェンシルボニルオキシ)フェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

20 【0029】3-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-フルオロ-5-イソブタノイルオキシフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-トリフルオロメトキシフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-メトキシフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジメトキシフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-ニトロフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

30 3-シアノ-5-アセトキシフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3-トリフルオロメチルフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジフルオロメチル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

3, 5-ジクロロフェニル4-(イソブタニルアミノ)ベンゾエート

【0030】2, 5-ジニトロフェニル4-(メソ-2, 3-ジメチルサクシニルアミノ)ベンゾエート

40 3-フルオロ-6-ニトロフェニル4-(メソ-2, 3-ジメチルサクシニルアミノ)ベンゾエート

3-ホルミル-6-ニトロフェニル4-(メソ-2, 3-ジメチルサクシニルアミノ)ベンゾエート

3-ヒドロキシカルボニル-6-ニトロフェニル4-(メソ-2, 3-ジメチルサクシニルアミノ)ベンゾエート

3-メトキシカルボニル-6-ニトロフェニル4-(メソ-2, 3-ジメチルサクシニルアミノ)ベンゾエート

50 3-クロロ-5-(シクロプロパンカルボニルオキシ)

フェニル4-(メソ-2, 3-ジメチルサクシニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-(ジメチルアミノカルボニルオキシ)フェニル4-(メソ-2, 3-ジメチルサクシニルアミノ)ベンゾエート

2-シアノフェニル4-(メソ-2, 3-ジメチルサクシニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-6-シアノフェニル4-(メソ-2, 3-ジメチルサクシニルアミノ)ベンゾエート

2, 6-ジクロロフェニル4-(メソ-2, 3-ジメチルサクシニルアミノ)ベンゾエート

【0031】3-アセトキシ-5-クロロフェニル4-(メソ-2, 3-ジメチルサクシニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-プロパノイルオキシフェニル4-(メソ-2, 3-ジメチルサクシニルアミノ)ベンゾエート

3-クロロ-5-イソブタノイルオキシフェニル4-(メソ-2, 3-ジメチルサクシニルアミノ)ベンゾエート

【0032】本発明化合物は、蛋白分解酵素であるヒト白血球エラスターゼに対し強力な阻害作用を有しているため、白血球エラスターゼ活性に関連したいくつかの病理学的条件、例えば、肺気腫、関節炎、クローン病、急性肺炎等の疾患の治療および/または予防に有用である。

【0033】本発明化合物を、これらの疾患の治療剤として前述した患者に投与する場合は、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、健康状態、体重、同時処置がある場合ならばその種類、処置頻度、所望の効果の性質等によって異なり、特に限定はされないが、通常、成人一人一日当たり約5~1000mg、好ましくは10~500mgを経口もしくは経口的一日一回もしくはそれ以上投与される。投与剤型としては、例えば、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、座薬、経鼻薬などが挙げられる。製剤化の際は、通常の製剤担体を用い、常法により製造する。

【0034】賦形薬としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等を、結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シュラッタ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン等を、崩壊剤としては、例えば、デンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、繊維素グルコン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等を、潤滑剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等を、着色剤としては、医薬品に添加することが許可されているもの

を、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ油、芳香酸、桂皮末等を用いることができる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはむしろさしつかえない。注射薬を調製する場合には、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤等を添加し、常法により静脈内用注射剤とする。

#### 【0035】

【実施例】次に、本発明の実施例を示すが、本発明がこれらの実施例に限定されるものでないことはいうまでもない。なお、以下の実施例において、核磁気共鳴スペクトル(NMR)の測定は、日本電子社製 JNM FX-200, PMS-60SI, GX-400にて行ない、TMSを内部標準物質として測定し、化学シフトは $\delta$ 値(ppm)で示した。

#### 【0036】実施例1

3, 5-ジクロロフェニル4-(イソブタノイルアミノ)ベンゾエート(化合物7)の合成

塩化4-ニトロ安息香酸28.5g、3, 5-ジクロロフェノール30.0g、およびピリジン300mlの混合物を3時間加熱還流した。反応終了後、ピリジンを減圧下で留去し、次いで、反応生成物を酢酸エチルに溶解し、水および飽和食塩水で順次洗浄した。酢酸エチル層を減圧濃縮して粗結晶を得た。粗結晶を酢酸エチルより再結晶し、針状結晶として3, 5-ジクロロフェニル4-ニトロベンゾエート44.2gを得た。

【0037】この化合物2.93gをイソプロパノール80mlに溶解し、10%パラジウムカーボン触媒を加え、1気圧の水素ガス存在下、室温で5時間攪拌した。次いで、触媒を濾別し、溶媒を減圧留去して、3, 5-ジクロロフェニル4-アミノベンゾエートの結晶2.64gを得た。

【0038】3, 5-ジクロロフェニル4-アミノベンゾエート282mgをピリジン5mlに溶解し、氷冷下これに塩化イソブタノール0.21mlを加え、室温にて10時間攪拌した。次いで、ピリジンを減圧下留去し、残査に水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を芒硝乾燥後、減圧濃縮し、次いで、ヘキサン-酢酸エチルより再結晶して、針状結晶の標題化合物7、168mgを得た。化合物7の核磁気共鳴スペクトルデータを表1~24に示した。

#### 【0039】実施例2

3, 5-ジクロロフェニル4-(3-ブチルウレイド)ベンゾエート(化合物29)の合成

実施例1の方法で得た3, 5-ジクロロフェニル4-アミノベンゾエート5.64gを塩化メチレン100mlに溶解し、氷冷下これにトリエチルアミン2.02gおよびトリフォスゲン1.98gを加え、室温にて18時間攪拌した。生成した3, 5-ジクロロフェニル4-イソシアネートベンゾエートは精製することなく、次の反応



に用いた。すなわち、このイソシアネート体を含む反応液5mlを、ブチルアミン0.5mlおよび塩化メチレン5mlの混合物に加え、室温にて30分攪拌した。次いで、反応液を水で洗浄し、芒硝乾燥後、減圧濃縮し、残った固体をクロロホルムより再結晶して、白色結晶の標題化合物29、159mgを得た。化合物29の核磁気共鳴スペクトルデータを表1～24に示した。

#### 【0040】実施例3

3-ホルミル-6-ニトロフェニル4-(ピバロイルアミノ)ベンゾエート(化合物60)の合成

4-アミノ安息香酸6.86gをジエチルエーテル300mlに懸濁し、トリエチルアミン13.9mlおよび塩化トリメチルアセチル15.4mlを加え、室温で13時間攪拌した。反応終了後、固体を濾別し、固体をジエチルエーテルにて洗浄した。濾液と洗浄液を合わせ、水にて洗浄後、エーテル層を減圧濃縮して粗結晶を得た。粗結

晶をエタノール-トルエンにより再結晶し、4-(ピバロイルアミノ)安息香酸7.97gを得た。

【0041】この化合物0.7gをピリジン30mlに溶解し、3-ホルミル-6-ニトロフェノール1.05g、ジシクロヘキシルカルボジイミド1.88gおよび4-ジメチルアミノピリジン0.45gを加え、室温で15時間攪拌した。生じた固体を濾別し、濾液を減圧濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;トルエン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、化合物60の結晶0.67gを得た。実施例1～3のいずれかの方法にしたがって合成された本発明の典型的化合物である1～94の核磁気共鳴スペクトルデータを表1～24に示した。

#### 【0042】

【表1】

## NMRデータ

化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
1	1-メチルシクロ プロパンカルボ ニル	H	H	Cl	H	Cl	0.57-0.83(m, 2H), 1.24-1.43(m, 2H), 1.45(s, 1H), 7.00(s, 2H), 7.03(s, 1H), 7.60(d, 9Hz, 2H), 7.61(s, 1H), 7.95(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
2	プロパノイル	H	H	Cl	H	Cl	1.10(t, 8Hz, 3H), 2.40(q, 8Hz, 2H), 7.52(s, 2H), 7.57(s, 1H), 7.82(d, 9Hz, 2H), 8.06(d, 9Hz, 2H), 10.34(s, 1H)
3	ブタノイル	H	H	Cl	H	Cl	0.95(t, 8Hz, 3H), 1.59-1.70(m, 2H), 2.36(t, 8Hz, 2H), 7.52(s, 2H), 7.60(s, 1H), 7.84(d, 8Hz, 2H), 8.06(d, 8Hz, 2H), 10.34(s, 1H)
4	ペンタノイル	H	H	Cl	H	Cl	0.91(t, 7Hz, 3H), 1.33(d of t, 7Hz, 2H), 1.60(d of t, 7Hz, 2H), 2.34(t, 7Hz, 2H), 7.53(s, 2H), 7.56(s, 1H), 7.81(d, 9Hz, 2H), 8.06(d, 9Hz, 2H), 10.33(s, 1H)

[0043]

40 [表2]

17

18

化合物名	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
5	ヘキサノイル	H	H	CI	H	CI	0.89(t, 8Hz, 3H), 1.27-1.34(m, 4H), 1.58-1.63(m, 2H), 2.31-2.39(m, 2H), 7.53(s, 2H), 7.59(s, 1H), 7.82(d, 8Hz, 2H), 8.06(d, 8Hz, 2H), 10.37(s, 1H)
6	オクタノイル	H	H	CI	H	CI	0.86(t, 7Hz, 3H), 1.27-1.30(m, 8H), 1.61(t, 7Hz, 2H), 7.52(s, 2H), 7.59(s, 1H), 7.84(d, 8Hz, 2H), 8.05(d, 8Hz, 2H), 10.33(s, 1H)
7	イソブタノイル	H	H	CI	H	CI	1.13(d, 6Hz, 6H), 2.65(sept, 6Hz, 1H), 7.51(d, 1Hz, 2H), 7.56(t, 1Hz, 1H), 7.84(d, 9Hz, 2H), 8.06(d, 9Hz, 2H), 10.29(s, 1H)
8	シクロイル	H	H	CI	H	CI	1.26(s, 9H), 7.53(s, 2H), 7.58(s, 1H), 7.91(d, 9Hz, 2H), 8.07(d, 9Hz, 2H), 9.63(s, 1H)

40

【0044】

【表3】

19

化合物No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
9	フェニルアセチル	H	H	CI	H	CI	3.72(s, 2H), 7.25-7.39(m, 5H), 7.53(s, 2H), 7.59(s, 1H), 7.82(d, 9Hz, 2H), 8.07(d, 9Hz, 2H), 10.63(s, 1H)
10	トリクロロアセチル	H	H	CI	H	CI	7.19(s, 2H), 7.29(s, 1H), 7.67(d, 9Hz, 2H), 8.22(d, 9Hz, 2H), 8.52(s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
11	トリフルオロアセチル	H	H	CI	H	CI	7.15(d, 1Hz, 2H), 7.27(t, 1Hz, 1H), 7.77(d, 10Hz, 2H), 8.18(s, 1H), 8.19(d, 10Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
12	ペンタフルオロプロパニル	H	H	CI	H	CI	7.18(d, 1Hz, 2H), 7.27(t, 1Hz, 1H), 7.74(d, 9Hz, 2H), 8.20(d, 9Hz, 2H), 8.25(s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )

[0045]

[表4]

10

20

30

40

20

化合物No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
13	2-ブチノイル	H	H	CI	H	CI	1.90(d, 7Hz, 3H), 6.17(d, 15Hz, 1H), 6.88(d of q, d; 15Hz, q; 7Hz, 1H), 7.53(s, 2H), 7.59(s, 1H), 7.87(d, 9Hz, 2H), 8.08(d, 9Hz, 2H), 10.4(s, 1H)
14	2-メチルプロパニル	H	H	CI	H	CI	1.98(s, 3H), 5.61(s, 1H), 5.89(s, 1H), 7.53(s, 2H), 7.58(s, 1H), 7.94(d, 9Hz, 2H), 8.08(d, 9Hz, 2H), 10.21(s, 1H)
15	シクロプロパンカルボニル	H	H	CI	H	CI	0.86(d, 6Hz, 4H), 1.82-1.88(m, 1H), 7.53(s, 2H), 7.59(s, 1H), 7.81(d, 8Hz, 2H), 8.07(d, 8Hz, 2H), 10.71(s, 1H)
16	シクロブタンカルボニル	H	H	CI	H	CI	1.78-2.00(m, 2H), 2.10-2.29(m, 4H), 3.22-3.37(m, 1H), 7.53(s, 2H), 7.59(s, 1H), 7.81(d, 8Hz, 2H), 8.06(d, 8Hz, 2H)

[0046]

[表5]

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
17	シクロペンタン カルボニル	H	H	Cl	H	Cl	1.52-1.93(m, 8H), 2.84(m, 1H), 7.53(s, 2H), 7.59(s, 1H), 7.83(d, 9Hz, 2H), 8.06(d, 9Hz, 2H), 10.32(s, 1H)
18	シクロヘキサン カルボニル	H	H	Cl	H	Cl	1.15-1.48(m, 5H), 1.60-1.82(m, 5H), 2.35-2.42(m, 1H), 7.47(s, 2H), 7.57(s, 1H), 7.80(d, 9Hz, 2H), 8.03(d, 9Hz, 2H), 10.31(s, 1H)
19	3-メチルブタ ノイル	H	H	Cl	H	Cl	1.03(d, 5Hz, 6H), 1.10-1.33(m, 1H), 2.27(d, 2Hz, 2H), 7.14(d, 1Hz, 1H), 7.24(t, 1Hz, 1H), 7.67(d, 6Hz, 2H), 7.73(s, 1H), 8.10(d, 6Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
20	2-メチル-2 -フェニルアセ チル	H	H	Cl	H	Cl	1.52(d, 7Hz, 3H), 3.70(q, 7Hz, 1H), 7.00-8.03(m, 8H), 7.36(d, 9Hz, 2H), 7.48(s, 1H), 7.87(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )

[0047]  
[表6]

[0048]

[表7]

10

20

30

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
21	シナモイル	H	H	CI	H	CI	6.69(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.15-7.74(m, 8H), 7.90(d, 9Hz, 2H), 7.99(s, 1H), 8.26(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
22	サクシニル	H	H	CI	H	CI	2.51-2.66(m, 4H), 7.52(s, 2H), 7.58(s, 1H), 7.81(d, 9Hz, 2H), 8.06(d, 9Hz, 2H), 10.44(s, 1H)
23	-CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -CO-		H	CI	H	CI	2.80-2.84(m, 4H), 7.55(d, 9Hz, 2H), 7.56(s, 2H), 7.61(s, 1H), 8.23(d, 9Hz, 2H)
24	メタンスルホニル	H	H	CI	H	CI	3.16(s, 3H), 7.35(d, 8Hz, 2H), 7.52(s, 2H), 7.59(s, 1H), 8.06(d, 8Hz, 2H), 10.52(s, 1H)

化合物名	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
25	ベンゼンスルホ ニル	H	H	CI	H	CI	7.31(d, 9Hz, 2H), 7.48(s, 2H), 7.53-7.68(m, 4H), 7.87(d, 8Hz, 2H), 8.00(d, 8Hz, 2H), 11.06(s, 1H)
26	N-メチルアミ ノカルボニル	H	H	CI	H	CI	6.24(s, 1H), 7.50(d, 1Hz, 2H), 7.59(s, 1H), 7.60(d, 9Hz, 2H), 7.98(d, 9Hz, 2H), 9.45(s, 1H)
27	N-エチルアミ ノカルボニル	H	H	CI	H	CI	1.09(t, 8Hz, 3H), 3.10-3.19(m, 2H), 6.34(t, 6Hz, 1H), 7.50(s, 2H), 7.57(s, 1H), 7.60(d, 9Hz, 2H), 7.98(d, 9Hz, 2H), 9.02(s, 1H)
28	N-プロピルア ミノカルボニル	H	H	CI	H	CI	0.88(t, 8Hz, 3H), 1.40-1.54(m, 2H), 3.05-3.10(m, 2H), 6.38(t, 6Hz, 1H), 7.50(s, 2H), 7.55(s, 1H), 7.60 & 7.98 each (d, 9Hz, 2H), 9.01(s, 1H)

[0049]

40 [表8]

27

28

化合物名	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
29	N-ブチルアミノカルボニル	H	H	CI	H	CI	0.90(t, 8Hz, 3H), 1.27-1.36(m, 2H), 1.41-1.50(m, 2H), 3.10(t, 6Hz, 2H), 6.34(t, 6Hz, 1H), 7.50(s, 2H), 7.58(s, 1H), 7.60(d, 9Hz, 2H), 8.00(d, 9Hz, 2H), 8.99(s, 1H)
30	N-ペンチルアミノカルボニル	H	H	CI	H	CI	0.89(t, 7Hz, 3H), 1.23-1.36(m, 4H), 1.39-1.49(m, 2H), 3.10(q, 7Hz, 2H), 6.36(t, 6Hz, 1H), 7.51(s, 2H), 7.58(s, 1H), 7.60(d, 9Hz, 2H), 7.98(d, 9Hz, 2H), 8.99(s, 1H)
31	N-イソプロピルアミノカルボニル	H	H	CI	H	CI	1.11(d, 6Hz, 6H), 3.78(d of q, d: 8Hz, q: 6Hz, 1H), 6.25(d, 8Hz, 1H), 7.51(s, 2H), 7.58(s, 1H), 7.60(d, 9Hz, 2H), 8.00(d, 9Hz, 2H), 8.89(s, 1H)
32	N, N-ジメチルアミノカルボニル	H	H	CI	H	CI	2.96(s, 6H), 7.51(s, 2H), 7.58(s, 1H), 7.73(d, 9Hz, 2H), 7.99(d, 9Hz, 2H), 8.81(s, 1H)

40 【表9】

【0050】



化合物No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
33	メトキシカルボニル	H	H	Cl	H	Cl	3.72(s, 3H), 7.52(s, 2H), 7.57(s, 1H), 7.67(d, 9Hz, 2H), 8.05(d, 9Hz, 2H), 10.20(s, 1H)
34	ベンジルオキシカルボニル	H	H	Cl	H	Cl	5.27(s, 2H), 6.73(d, 2Hz, 2H), 6.92(t, 2Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 7.35-7.42(m, 5H), 7.53(d, 9Hz, 2H), 8.10(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
35	(2-ヒドロキシエトキシ)カルボニル	H	H	Cl	H	Cl	3.63-3.69(m, 2H), 4.15-4.21(m, 2H), 4.86(t, 5Hz, 1H), 7.50(s, 2H), 7.57(s, 1H), 7.71(d, 9Hz, 2H), 8.04(d, 9Hz, 2H), 10.26(s, 1H)
36	アセトキシカルボニル	H	H	Cl	H	Cl	2.11(s, 3H), 7.51(s, 2H), 7.57(s, 1H), 7.80(d, 9Hz, 2H), 8.06(d, 9Hz, 2H), 10.42(s, 1H)

【0051】

40 【表10】

31

32

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
37	2-チエニルアセチル	H	H	Cl	H	Cl	3.97 (s, 2H), 7.05-7.40 (m, 7H), 7.59 (d, 6Hz, 2H), 8.09 (d, 6Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
38	2-メチルチオプロパノイル	H	H	Cl	H	Cl	1.59 (d, 8Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.50 (q, 8Hz, 1H), 7.18 (d, 1Hz, 2H), 7.27 (d, 1Hz, 1H), 7.74 (d, 9Hz, 2H), 8.14 (d, 9Hz, 2H), 8.84 (s, 1H)
39	2-メルカプトプロパノイル	H	H	Cl	H	Cl	1.52 (d, 7Hz, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.25 (q, 7Hz, 1H), 7.15 (d, 2Hz, 2H), 7.28 (t, 2Hz, 1H), 7.83 (d, 9Hz, 2H), 8.18 (d, 9Hz, 2H), 8.30 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
40	2, 2-ジメチルプロパノイル	H	H	Cl	H	Cl	1.13 (s, 6H), 7.46 (s, 3H), 7.76 (d, 9Hz, 2H), 8.03 (d, 9Hz, 2H), 10.16 (s, 1H)

[0052]

40 [表11]

33

34

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
41	3,3-ジメチル サクシニル	H	H	C1	H	C1	1.23(s,6H), 2.68(s,2H), 7.52(s,2H), 7.58(s,1H), 7.82(d,9Hz,2H), 8.08(d, 9Hz,2H), 10.35(s,1H), 12.50(s,1H)
42	メソ-2,3- ジメチルサクシ ニル	H	H	C1	H	C1	1.05(d,3Hz,3H), 1.15(d,2Hz,3H), 2.36-2.72(m,2H), 7.36(s,3H), 7.67(d, 9Hz,2H), 7.96(d,9Hz,2H), 10.25(s, 1H) (CD <sub>3</sub> OD)
43	グルタリル	H	H	C1	H	C1	1.12-1.42(m,2H), 1.82-2.19(m,2H), 2.28-2.64(m,2H), 7.23(d,2Hz,2H), 7.31(d,2Hz,1H), 7.63(s,1H), 7.78(d, 9Hz,2H), 8.12(d,9Hz,2H) (CD <sub>3</sub> OD)
44	(2-ヒドロキシ カルボニル) シ クロヘキサノン ルボニル	H	H	C1	H	C1	1.24-2.17(m,8H), 2.62-2.95(m,2H), 7.12-7.56(m,3H), 7.72(d,9Hz,2H), 8.07(d,9Hz,2H)

40

【0053】

【表12】

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
45	3-クロロ- 2,2-ジメチル プロパノイル	H	H	Cl	H	Cl	1.35(s,6H), 3.85(s,2H), 7.42(s,3H), 7.76(d,9Hz,2H), 8.03(d,9Hz,2H), 10.16(s,1H)
46	3-シアノ- 2,2-ジメチル プロパノイル	H	H	Cl	H	Cl	1.33(s,6H), 3.56(s,2H), 7.43(d,9Hz,2H), 7.47(s,3H), 8.07(d,9Hz,2H)
47	tert-ブトキシ カルボニル	H	NO <sub>2</sub>	H	H	CHO	1.53(s,9H), 7.66(d,9Hz,2H), 7.87-8.40(m,3H), 8.03(d,9Hz,2H), 9.87(s,1H), 10.07(s,1H)
48	イソブタノイル	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	1.12(d,6Hz,6H), 2.57(sept,6Hz,1H), 7.40-8.26(m,3H), 7.82(d,9Hz,2H), 8.08(d,9Hz,2H), 10.26(s,1H)

[0054]  
[表13]

37

38

化合物No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
49	イソブチル	H	-NO <sub>2</sub>	-OH	H	H	1.12(d, 6H, 6H), 2.22-2.88(m, 2H), 6.83-7.61(m, 3H), 7.74(d, 9H, 2H), 7.96(d, 9H, 2H), 10.18(d, 1H, 1H)
50	イソブチル	H	-NO <sub>2</sub>	H	H	-NO <sub>2</sub>	1.29(d, 6H, 6H), 2.59(sept, 6H, 1H), 7.74(d, 9H, 2H), 8.13(d, 9H, 2H), 8.23-8.33(m, 3H) (CDCl <sub>3</sub> )
51	イソブチル	H	-NO <sub>2</sub>	H	H	F	1.22(d, 6H, 6H), 2.25-2.65(m, 1H), 6.65-7.20(m, 3H), 7.50(d, 8H, 2H), 7.91(d, 8H, 2H), 7.97(s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
52	イソブチル	H	-NO <sub>2</sub>	H	H	-CH <sub>3</sub>	1.24(d, 7H, 6H), 2.39-2.77(m, 1H), 2.56(s, 3H), 7.15-7.26(m, 2H), 7.68(d, 10H, 2H), 8.03(d, 10H, 2H), 8.11(d, 10H, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )

【0055】

40 【表14】

化合物No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
53	イソブタノイル	H	-NO <sub>2</sub>	H	H	-CHO	1.12(d, 7Hz, 2H), 2.20-2.90(m, 1H), 7.83(d, 9Hz, 2H), 7.86-8.43(m, 5H), 8.10(d, 9Hz, 2H), 10.10(s, 1H), 10.27(s, 1H)
54	イソブタノイル	H	-NO <sub>2</sub>	H	H	-COOH	1.13(d, 6Hz, 6H), 2.25-2.92(m, 1H), 7.79(d, 9Hz, 2H), 7.95-8.29(m, 5H), 10.2(s, 1H)
55	イソブタノイル	H	-NO <sub>2</sub>	H	H	-COOCH <sub>3</sub>	1.26(d, 7Hz, 7H), 2.60(sept, 7Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 7.75(d, 10Hz, 2H), 7.98-8.13(m, 4H), 8.14(d, 10Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
56	イソブタノイル	H	-NO <sub>2</sub>	H	H	(4-メトキシベンジルオキシ)カルボニル	1.13(d, 6Hz, 6H), 2.30-3.04(m, 1H), 3.73(s, 3H), 5.31(s, 2H), 6.89(d, 8Hz, 2H), 7.38(d, 8Hz, 2H), 7.74-8.33(m, 2H), 7.81(d, 8Hz, 2H), 8.04(d, 8Hz, 2H), 10.23(s, 1H)

[0056]

40 【表15】

化合物名	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
57	ピバロイル	H	H	シクロプロパ ンカルボニル オキシ	H	Cl	0.92-1.21(m, 4H), 1.36(s, 9H), 1.60-2.07(m, 1H), 6.89-7.15(m, 3H), 7.58(s, 1H), 7.68(d, 9Hz, 2H), 8.11(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
58	ピバロイル	H	H	N, N-ジメ チルアミノカ ルボニルオキ シ	H	Cl	1.32(s, 9H), 3.04(s, 3H), 3.10(s, 3H), 6.97-7.21(m, 3H), 7.74(d, 9Hz, 2H), 8.01(s, 1H), 8.16(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
59	ピバロイル	H	-NO <sub>2</sub>	H	H	F	1.26(s, 9H), 7.37(s, 1H), 7.47-7.57(m, 1H), 7.71-7.74(m, 1H), 7.94(d, 9Hz, 2H), 8.08(d, 9Hz, 2H), 8.33(dd, 10Hz, 6Hz, 1H), 9.66(s, 1H)
60	ピバロイル	H	-NO <sub>2</sub>	H	H	-CHO	1.34(s, 9H), 7.56-7.97(m, 4H), 8.02(d, 5Hz, 2H), 8.21(d, 5Hz, 2H), 10.10(s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )

【0057】

40 【表16】

43

44

化合物No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
61	イソブチル	H	-CN	H	H	H	1.13(d, 7Hz, 6H), 2.33-2.80(m, 1H), 7.16-7.70(m, 4H), 7.70(d, 8Hz, 2H), 7.96(d, 8Hz, 2H)
62	イソブチル	H	-CN	H	H	Cl	1.13(d, 7Hz, 6H), 2.47-2.86(m, 1H), 7.15-8.05(m, 4H), 7.89(d, 8Hz, 2H), 8.14(d, 8Hz, 2H)
63	イソブチル	H	-COOCH <sub>3</sub>	H	H	Cl	1.23(d, 7Hz, 6H), 2.15-2.83(m, 1H), 3.71(s, 1H), 7.10-7.86(m, 3H), 7.54(d, 9Hz, 2H), 7.99(d, 9Hz, 2H), 8.18(s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
64	イソブチル	H	H	-CF <sub>3</sub>	H	-CF <sub>3</sub>	1.27(d, 7Hz, 6H), 2.56(sept, 7Hz, 1H), 7.60-7.77(m, 3H), 7.70(d, 9Hz, 2H), 8.12(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )

【0058】

40 【表17】



化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
65	イソブタノイル	H	Cl	Cl	H	Cl	1.15(d, 7Hz, 6H), 2.67(sept, 6Hz, 1H), 7.76(d, 2Hz, 1H), 7.85(d, 2Hz, 1H), 7.88(d, 9Hz, 2H), 8.17(d, 9Hz, 2H), 10.33(s, 1H)
66	イソブタノイル	H	Cl	H	Cl	H	1.22(d, 6Hz, 6H), 2.53(sept, 6Hz, 1H), 6.96-7.46(m, 3H), 7.69(d, 9Hz, 2H), 7.87(s, 1H), 8.19(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
67	イソブタノイル	H	F	F	H	H	1.30(d, 6Hz, 6H), 2.57(sept, 6Hz, 1H), 7.02-7.13(m, 3H), 7.35(s, 1H), 7.71(d, 9Hz, 2H), 8.18(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
68	イソブタノイル	H	F	H	H	F	1.27(d, 6Hz, 6H), 2.57(sept, 6Hz, 1H), 7.01-7.27(m, 3H), 7.78(d, 9Hz, 2H), 7.76(s, 1H), 8.20(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )

[0059]

40 [表18]

47

48

化合物No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
69	イソブタノイル	H	F	H	F	H	1.27(d, 6Hz, 6H), 2.56(sept, 6Hz, 1H), 7.01(t, 10Hz, 2H), 7.16-7.23(m, 1H), 7.51(s, 1H), 7.72(d, 9Hz, 2H), 8.18(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
70	イソブタノイル	H	H	F	H	F	1.22(d, 6Hz, 6H), 2.55(sept, 6Hz, 1H), 6.60-6.86(m, 3H), 7.71(d, 9Hz, 2H), 7.84(s, 1H), 8.11(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
71	イソブタノイル	H	H	F	H	H	1.27(d, 6Hz, 6H), 2.50(sept, 6Hz, 1H), 6.78-7.42(m, 4H), 7.68(d, 8Hz, 2H), 7.80(s, 1H), 8.08(d, 8Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
72	イソブタノイル	H	H	Br	H	H	1.27(d, 7Hz, 6H), 2.56(sept, 7Hz, 1H), 7.08-7.56(m, 4H), 7.76(d, 9Hz, 2H), 8.10(s, 1H), 8.17(d, 9Hz, 2H)

【0060】

40 【表19】

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
73	イソブタノイル	H	H	-OH	H	Cl	1.13 (d, 6Hz, 6H), 2.54 (sept, 6Hz, 1H), 6.80-6.87 (m, 3H), 7.87 (d, 9Hz, 2H), 8.11 (d, 9Hz, 2H)
74	イソブタノイル	H	H	アセトキシ	H	Cl	1.11 (d, 6Hz, 6H), 2.15-2.89 (m, 1H), 7.11-7.44 (m, 3H), 7.81 (d, 9Hz, 2H), 8.07 (d, 9Hz, 2H), 10.22 (s, 1H)
75	イソブタノイル	H	H	プロパノイル オキシ	H	Cl	1.20 (d, 6Hz, 6H), 1.22 (t, 7Hz, 3H), 2.21-2.80 (m, 3H), 6.73-7.10 (m, 3H), 7.46 (d, 8Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (d, 8Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
76	イソブタノイル	H	H	イソブタノイル オキシ	H	Cl	1.12 (d, 6Hz, 6H), 1.24 (d, 6Hz, 6H), 2.20-2.92 (m, 2H), 7.10-7.39 (m, 3H), 7.75 (d, 9Hz, 2H), 8.01 (d, 9Hz, 2H), 10.17 (s, 1H)

【0061】

40 【表20】

51

52

化合物No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
77	イソブタノイル	H	H	シクロプロパ ンカルボニル オキシ	H	C1	0.92-1.25(m, 4H), 1.23(d, 6Hz, 6H), 1.66-2.03(m, 1H), 2.53(sept, 7Hz, 1H), 6.97(t, 2Hz, 1H), 7.05(t, 2Hz, 1H), 7.12 (t, 2Hz, 1H), 7.57(d, 9Hz, 2H), 7.95(s, 1H), 8.08(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
78	イソブタノイル	H	H	1-メチル- シクロプロパ ンカルボニル オキシ	H	C1	0.12-0.98(m, 4H), 1.20(d, 6Hz, 6H), 1.35(s, 3H), 1.98-2.66(m, 1H), 6.70-7.10(m, 3H), 7.46(d, 9Hz, 2H), 7.90(d, 9Hz, 2H), 7.95(s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
79	イソブタノイル	H	H	シクロヘキサ ンカルボニル オキシ	H	C1	1.22(d, 7Hz, 6H), 1.33-2.20(m, 11H), 2.18-2.82(m, 1H), 6.73-7.03(m, 3H), 7.48(d, 9Hz, 2H), 7.90(d, 9Hz, 2H), 8.00(s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
80	イソブタノイル	H	H	シナモイルオ キシ	H	C1	1.22(d, 7Hz, 6H), 2.33-2.63(m, 1H), 6.23-7.73(m, 10H), 7.47(d, 9Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 7.91(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )

[0062]

40 [表21]

53

54

化合物	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
81	イソブタノイル	H	H	N, N-ジメチルアミノカルボキシ	H	C1	1.20(d, 7Hz, 6H), 2.52(sept, 7Hz, 1H), 3.06(d, 7Hz, 6H), 6.97-7.20(m, 3H), 7.72(d, 9Hz, 2H), 8.07(d, 9Hz, 2H), 8.78(s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
82	イソブタノイル	H	H	メタンスルホニル	H	C1	1.24(d, 7Hz, 6H), 2.57(sept, 7Hz, 1H), 3.22(s, 3H), 7.06-7.38(m, 3H), 7.63(s, 1H), 7.76(d, 9Hz, 2H), 8.18(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
83	イソブタノイル	H	H	エタンスルホニル	H	C1	1.27(d, 7Hz, 6H), 1.53(t, 7Hz, 3H), 2.26-2.68(m, 1H), 3.65(q, 7Hz, 2H), 6.83-7.30(m, 3H), 7.51(d, 9Hz, 2H), 7.53(s, 1H), 7.93(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
84	イソブタノイル	H	H	フェニルメタンスルホニル	H	C1	1.23(d, 7Hz, 6H), 2.20-2.63(m, 1H), 4.86(s, 2H), 6.73-7.23(m, 2H), 7.26(s, 5H), 7.44(s, 1H), 7.50(d, 9Hz, 2H), 7.90(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )

[0063]

40 【表22】

55

56

化合物名	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
85	イソブタノイル	H	H	ベンゼンスルホニルオキシ	H	C1	1.24 (d, 7Hz, 6H), 2.56 (sept, 7Hz, 1H), 6.66-7.75 (m, 8H), 7.55 (d, 9Hz, 2H), 7.87 (d, 9Hz, 2H), 8.50 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
86	イソブタノイル	H	H	β-スチレンスルホニルオキシ	H	C1	1.28 (d, 7Hz, 6H), 2.50 (sept, 7Hz, 1H), 6.87 (d, 17Hz, 1H), 7.19 (m, 3H), 7.27 (s, 5H), 7.83 (d, 17Hz, 1H), 7.71 (d, 9Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.07 (d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
87	イソブタノイル	H	H	2-チオフェンスルホニルオキシ	H	C1	1.31 (d, 7Hz, 6H), 2.62 (sept, 7Hz, 1H), 6.76 (m, 4H), 7.60 (d, 8Hz, 2H), 7.47-7.65 (m, 2H), 7.94 (d, 8Hz, 2H), 7.96 (s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> )
88	イソブタノイル	H	H	ベンジルオキシ	H	C1	1.21 (d, 7Hz, 6H), 2.20-2.83 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 6.53-6.76 (m, 3H), 7.18 (s, 5H), 7.36 (d, 9Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.91 (d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )

【0064】  
【表23】

40

57

化合物名	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
89	イソブタノイル	H	H	-OCF <sub>3</sub>	H	H	1.26(d, 7Hz, 6H), 2.56(sept, 7Hz, 1H), 7.00-7.53(m, 4H), 7.69(d, 9Hz, 2H), 7.74(s, 1H), 8.13(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
90	イソブタノイル	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	Cl	1.30(d, 7Hz, 6H), 2.56(sept, 7Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 6.68(t, 2Hz, 1H), 6.75-6.91(m, 2H), 7.48(s, 1H), 7.68(d, 9Hz, 2H), 8.13(d, 9Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
91	イソブタノイル	H	H	-OCH <sub>3</sub>	H	-OCH <sub>3</sub>	1.14(d, 6Hz, 6H), 2.66(sept, 6Hz, 1H), 3.77(s, 6H), 6.45(s, 1H), 6.47(s, 1H), 7.83(d, 10Hz, 2H), 8.06(d, 10Hz, 2H)

【0065】

【表24】

10

20

30

40 【0066】製剤例1

3, 5-ジクロロフェニル4-(イソブタノイルアミド)ベンゾエート(化合物7) 10g、繊維素グルコン酸カルシウム(崩壊剤) 400mg、ステアリン酸マグネシウム(潤滑剤) 200mgおよび微結晶セルロース9.4gを常法により混合し、打錠して一錠中に100mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

【0067】製剤例2

3, 5-ジクロロフェニル4-(2-ヒドロキシエトキシアミノ)ベンゾエート(化合物50) 1gをエタノール10mlに溶解し、バクテリア保留フィルターを通して

58

化合物名	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	NMRデータ (特記以外は DMSO-d <sub>6</sub> )
92	イソブタノイル	H	H	-NO <sub>2</sub>	H	H	1.15(d, 6Hz, 6H), 2.45(sept, 6Hz, 1H), 6.95-7.20(m, 5H), 7.50(d, 8Hz, 2H), 7.60(s, 1H), 7.95(d, 8Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
93	イソブタノイル	H	H	-CN	H	アセトキシ	1.23(d, 7Hz, 6H), 2.26(s, 3H), 2.57(sept, 7Hz, 1H), 7.34-7.49(m, 3H), 7.71(d, 10Hz, 2H), 8.12(d, 10Hz, 2H) (CDCl <sub>3</sub> )
94	イソブタノイル	H	H	-CF <sub>3</sub>	H	H	1.20(d, 7Hz, 6H), 2.43-2.83(m, 1H), 7.49-7.64(m, 3H), 7.84(d, 9Hz, 2H), 7.87(s, 1H), 8.12(d, 9Hz, 2H), 9.98(s, 1H) (CDCl <sub>3</sub> -DMSO-d <sub>6</sub> )

殺菌し、5ml容量アンプル当たり0.5mlずつ入れることにより、アンプル当たり50mgの活性成分が含まれるようにし、アンプルを封管した。アンプルの内容物は適当な容量の希釈液、例えば、pH8.6のトリス塩酸緩衝液で2.5mlに希釈し、注射剤として用いられる。次に、本発明化合物の薬理作用を実験例によって示す。

#### 【0068】薬理実験例

本発明の代表的化合物（化合物1～95）についての、インビトロでのヒト白血球エラスターゼ阻害作用の測定は、特開平2-101017に記載の方法を基本とし、  
わずかな変法によって行なった。すなわち、ヒト白血球\*

\*エラスターゼについて、メトキシサクシニル-Ala-Ala-Pro-Val-7-アミド-4-メチルクマリンを基質とし、50%阻害濃度（IC<sub>50</sub>）を測定した。酵素反応は0.2M トリス塩酸緩衝液（0.02M CaCl<sub>2</sub>、0.005%トリトンX-100を含む）中で、pH7.2で行なった。検体液と酵素溶液の混合液は25℃で20分間インキュベートした。結果を表25～27に示す。

#### 【0069】

【表25】

エラスターゼ阻害活性 IC<sub>50</sub> (M)

No.	IC <sub>50</sub>	No.	IC <sub>50</sub>
1	3.7 × 10 <sup>-8</sup>	21	1.4 × 10 <sup>-7</sup>
2	7.0 × 10 <sup>-9</sup>	22	2.3 × 10 <sup>-8</sup>
3	1.9 × 10 <sup>-9</sup>	23	1.4 × 10 <sup>-7</sup>
4	2.3 × 10 <sup>-8</sup>	24	9.8 × 10 <sup>-8</sup>
5	3.7 × 10 <sup>-8</sup>	25	2.6 × 10 <sup>-7</sup>
6	1.1 × 10 <sup>-7</sup>	26	4.7 × 10 <sup>-8</sup>
7	4.1 × 10 <sup>-9</sup>	27	2.1 × 10 <sup>-8</sup>
8	6.4 × 10 <sup>-9</sup>	28	1.6 × 10 <sup>-8</sup>
9	5.3 × 10 <sup>-9</sup>	29	2.0 × 10 <sup>-8</sup>
10	2.8 × 10 <sup>-8</sup>	30	1.9 × 10 <sup>-7</sup>
11	6.7 × 10 <sup>-8</sup>	31	1.3 × 10 <sup>-8</sup>
12	1.0 × 10 <sup>-8</sup>	32	5.9 × 10 <sup>-9</sup>
13	9.0 × 10 <sup>-9</sup>	33	2.6 × 10 <sup>-8</sup>
14	3.5 × 10 <sup>-9</sup>	34	2.6 × 10 <sup>-7</sup>
15	7.7 × 10 <sup>-9</sup>	35	3.8 × 10 <sup>-8</sup>
16	9.2 × 10 <sup>-9</sup>	36	3.1 × 10 <sup>-8</sup>
17	1.4 × 10 <sup>-8</sup>	37	7.9 × 10 <sup>-8</sup>
18	1.0 × 10 <sup>-8</sup>	38	1.8 × 10 <sup>-8</sup>
19	9.6 × 10 <sup>-8</sup>	39	9.6 × 10 <sup>-8</sup>
20	1.2 × 10 <sup>-8</sup>	40	3.4 × 10 <sup>-9</sup>

【0070】

【表26】



61

62

No.	IC <sub>50</sub>	No.	IC <sub>50</sub>
41	4.7 × 10 <sup>-8</sup>	61	9.3 × 10 <sup>-9</sup>
42	2.1 × 10 <sup>-9</sup>	62	1.3 × 10 <sup>-9</sup>
43	7.6 × 10 <sup>-9</sup>	63	9.7 × 10 <sup>-8</sup>
44	1.8 × 10 <sup>-8</sup>	64	2.2 × 10 <sup>-7</sup>
45	1.8 × 10 <sup>-8</sup>	65	4.5 × 10 <sup>-9</sup>
46	6.7 × 10 <sup>-9</sup>	66	9.4 × 10 <sup>-8</sup>
47	3.8 × 10 <sup>-9</sup>	67	8.8 × 10 <sup>-8</sup>
48	1.6 × 10 <sup>-8</sup>	68	1.1 × 10 <sup>-7</sup>
49	1.8 × 10 <sup>-7</sup>	69	2.5 × 10 <sup>-9</sup>
50	4.7 × 10 <sup>-9</sup>	70	2.6 × 10 <sup>-8</sup>
51	2.6 × 10 <sup>-9</sup>	71	3.1 × 10 <sup>-7</sup>
52	1.5 × 10 <sup>-8</sup>	72	2.1 × 10 <sup>-8</sup>
53	3.4 × 10 <sup>-9</sup>	73	1.1 × 10 <sup>-7</sup>
54	2.1 × 10 <sup>-9</sup>	74	3.3 × 10 <sup>-9</sup>
55	3.6 × 10 <sup>-9</sup>	75	2.5 × 10 <sup>-9</sup>
56	8.4 × 10 <sup>-9</sup>	76	1.9 × 10 <sup>-9</sup>
57	2.9 × 10 <sup>-9</sup>	77	3.8 × 10 <sup>-9</sup>
58	3.5 × 10 <sup>-9</sup>	78	9.6 × 10 <sup>-9</sup>
59	2.7 × 10 <sup>-9</sup>	79	1.1 × 10 <sup>-7</sup>
60	4.2 × 10 <sup>-9</sup>	80	2.4 × 10 <sup>-8</sup>

【0071】

【表27】

No.	IC <sub>50</sub>
81	6.5 × 10 <sup>-9</sup>
82	1.8 × 10 <sup>-8</sup>
83	2.5 × 10 <sup>-8</sup>
84	2.1 × 10 <sup>-8</sup>
85	2.4 × 10 <sup>-8</sup>
86	2.4 × 10 <sup>-8</sup>
87	1.9 × 10 <sup>-8</sup>
88	4.8 × 10 <sup>-8</sup>
89	4.0 × 10 <sup>-7</sup>
90	1.1 × 10 <sup>-8</sup>
91	3.0 × 10 <sup>-7</sup>
92	9.1 × 10 <sup>-8</sup>
93	3.6 × 10 <sup>-8</sup>
94	2.4 × 10 <sup>-7</sup>
95	5.7 × 10 <sup>-7</sup>
比較例	4.0 × 10 <sup>-7</sup>

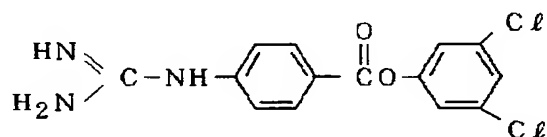
(注) 比較例の化合物の構造式は、下記化5式のとおりである。

【0072】

【化5】

30

40



【0073】

【発明の効果】本発明化合物は、前記薬理実験例の結果から明らかなように、従来の白血球エラスターゼ阻害剤

よりもさらに優れた白血球エラスターゼ阻害効果を有し、該化合物を含有するエラスターゼ阻害剤は、医薬品として極めて有用である。

---

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 275/42		6917-4H		
311/08		7419-4H		
C 0 7 D 207/404		7019-4C		
333/36		7729-4C		
C 1 2 N 9/99				
// A 6 1 K 31/21	A B E	8413-4C		
	A B G	8413-4C		
	A C D	8413-4C		
31/255		8413-4C		
31/27	A E D	8413-4C		
31/275	A C J	8413-4C		